

Možnosti liečby hypertenzie a postavenie kombinovanej antihypertenzívnej liečby

A. Dukát, M. Čaprnda

Súhrn:

Hypertenzia predstavuje najzávažnejší rizikový faktor kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Efektívna a uspokojivá kontrola krvného tlaku všade vo svete napriek liečbe nepresahuje jednu tretinu pacientov s hypertenziou. Stále nedocenenými ostávajú nefarmakologické prístupy liečby. V súčasnosti väčšina pacientov okrem spomenutej zmeny v životnom štýle bude vyžadovať kombinovanú farmakologickú liečbu. Tohoročné nedávne odporúčania ESC/ESH priniesli celkový návod na jej vedenie.

Kľúčové slová:

hypertenzia – nefarmakologická liečba – kombinovaná farmakoterapia

Summary:

The options for treatment of hypertension and the role of combination anti-hypertensive therapy

Hypertension represents the most important risk factor for the cardiovascular morbidity and mortality. Despite therapy, effective and satisfactory blood pressure control does not exceed one third of hypertensive patients worldwide. Non-pharmacologic approach to treatment is still underestimated. Most patients will need combined pharmacological treatment today in addition to the necessary change in life-style. ESC/ESH guidelines issued this year provide overall instructions for such therapy.

Key words:

hypertension – non-pharmacologic treatment – combined pharmacotherapy

ÚVOD

Hypertenzia naďalej ostáva najdôležitejším rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Jej incidencia neustále narastá aj v súvislosti so starnutím a nárastom obezity (metabolického syndrómu) vo všetkých populáciách sveta. Dôvodov nárastu incidence hypertenzie je viacero, rovnako ako možností spomalenia tohto procesu. Sú to predovšetkým: zmeny v životnom štýle, potreba hodnotenia celkového kardiovaskulárneho rizika, skrining ďalších faktorov, ktoré možno identifikovať, rozhodovanie o medikamentóznej liečbe a jej vhodných kombináciách [1].

Aj napriek snahám o celkovo masívnu a nezriedka aj drahú liečbu je adekvátne liečená iba necelá tretina pacientov s hodnotami krvného tlaku viac ako 140/90 mmHg. Dokonca aj u osôb, ktoré sa považujú za dobre kontrolované z hľadiska liečby hypertenzie, je pred následnými mozgovocievnyimi chorobami a infarktmi myokardu skutočne chránená len necelá tretina.

Súčasnú klinickú prax vo všeobecnosti charakterizuje nízka detekcia hypertenzie a jej efektívnej liečby. Problém je však zložitejší pre multifaktorálny pôvod hypertenzie ako jedného z najčastejších kardiovaskulárnych ochorení.

JE VÔBEC MOŽNÉ MODIFIKOVAŤ PROHYPERTENZÍVNY TREND SÚVISIACI S URBANIZÁCIOU?

Pre spomenutý multifaktorálny pôvod zvyšujú perzistenciu hypertenzie viaceré vonkajšie príčiny: nadmerný príjem sodíka, prírastok telesnej hmotnosti pre nadmerný kalorický príjem spolu s fyzickou inaktivitou, zvýšeným príjmom alkoholu a zvýšeným psychickým stresom. Z týchto faktorov takmer vo všetkých krajinách dominuje prírastok telesnej hmotnosti, tento prvok urbanizácie dominuje aj v rozvojových krajinách. Preto preventívne postupy odporúčajú celkové zníženie hodnôt krvného tlaku v populáciách o 2 mmHg následnými zmenami v životnom štýle.

KTORÉ ZMENY V ŽIVOTNOM ŠTÝLE SÚ EFEKTÍVNE?

V 6-mesačnej US štúdiu u pacientov s prehypertenziou a hypertenziou v I. štádiu s nadváhou sa pri zvýšenej motivácii sledovaných dosiahol pokles telesnej hmotnosti 4,9 kg, zníženie vylučovania sodíka močom o 32 mM/deň a pokles krvného tlaku predstavoval 3,7/1,7 mmHg [2].

Pokles telesnej hmotnosti dosiahnutý nechirurgickou cestou, ktorý sa udržal počas 2 rokov, viedol k poklesu hodnôt krvného tlaku o 6,0/4,6 mmHg [3].

Viacero zavedených „populárnych“ diét v klinickej praxi zlyhalo pre nedostatočnú dlhodobú kompliance. Nebolo možné ani dokumentovať dlhobojší efektívny pokles hodnôt krvného tlaku. Avšak spolu s obmedzením príjmu soli je možné pri správnej motivácii pacientov dosiahnuť aj určitý pokles hodnôt krvného tlaku [4].

Redukciou telesnej hmotnosti možno dosiahnuť zníženie krvného tlaku. Liečba orlistatom po dobu 4 rokov viedla k poklesu

telesnej hmotnosti o 5 % paralelne s poklesom hodnôt krvného tlaku o 4,9/2,6 mmHg. V skupine iba so samotnými režimovými opatreniami hodnoty krvného tlaku poklesli pri tomto sledovaní o 3,5/1,9 mmHg [5]. Liečba rimonabantom 20 mg denne po dobu 1 roka u obéznych hypertenikov viedla k poklesu krvného tlaku o 13,1/6,3 mmHg v porovnaní so samotnými režimovými opatreniami o 7,2/2,4 mmHg [6].

Štandardnou súčasťou režimových opatrení je pravidelný aeróbný tréning. Ten viedol k poklesu krvného tlaku o 4,9/3,9 mmHg [7]. Ak sa kombinovalo cvičenie aj so 7 % poklesom telesnej hmotnosti, znížil sa výskyt novovzniknutého diabetu. Predstavuje veľkosťou asi proporciu zníženia jedného nového prípadu diabetu na 7 osôb, ktoré pravidelne cvičia po dobu 3 rokov [8].

Podľa metaanalýz mierny pokles príjmu sodíka v diéte z obvyklých 150 mM/deň na 80 mM/deň znížil hodnoty krvného tlaku o 5/3 mmHg [9]. V štúdií DASH-sodium diétne opatrenia spolu s ďalším znížením príjmu soli na 65 mM/deň viedli k poklesu systolického krvného tlaku o 7 mmHg u pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou [10].

HODNOTENIE CELKOVÉHO SKÓRE RIZIKA U PACIENTOV S HYPERTENZIOU

Už viac rokov vieme, že kardiovaskulárne riziko u pacienta s hypertenziou narastá úmerne s výškou krvného tlaku, bez presne stanovenej hranice medzi normotenziou a hypertenziou [11]. Preto sa dnes všeobecne uznáva potreba stanovenia rizika ochorenia spolu s prítomnými poškodeniami cieľových orgánov a komorbiditami, ako aj s ohľadom na pomer medzi nákladmi a účinnosťou liečby. V klinickej praxi sú dnes zavedené hlavne 2 modely: Framinghamský a v našich podmienkach Európsky (ESC) [12,13].

STARNUTIE A HYPERTENZIA

So zmenami vlastností ciev dochádza aj k zmenám kardiovaskulárneho systému, ktoré sa tiež odrážajú na hodnotách krvného tlaku. So zvyšujúcou sa tuhosťou aorty s vekom dochádza k stúpaniu hodnôt systolického krvného tlaku. Tento má vyššiu prediktívnu hodnotu vo vzťahu k následným kardiovaskulárnym závažným príhodám, než má diastolický krvný tlak [14]. Že sú tieto zmeny vo vzťahu k urbanizácii a modernému spôsobu života, dokazujú sledovania z menej kultúrne vy-

vinutých spoločností alebo z izolovaných komunit [15].

Zníženie krvného tlaku antihypertenzívnou liečbou

Metaanalýzy viacerých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií z polovice r. 2003 celkom konzistentne ukázali rovnaké výsledky:

- 1) zníženie krvného tlaku akýmkoľvek liečivom v porovnaní s placebo znížilo výskyt kardiovaskulárnej morbidity a mortality,
- 2) všetky triedy antihypertenzív znížili rovnako kardiovaskulárnu, ako aj celkovú mortalitu,
- 3) rôzne triedy antihypertenzív poskytli rôzne stupne ochrany pred individuálnymi kardiovaskulárnymi morbiditami.

Všeobecne sa ukázalo, že bežne používané betablokátoary (väčšinou sa však sledoval atenolol) neprekukázali významnú kardioprotekciu [16]. Ďalej, liečebné postupy využívajúce diuretiká, eventuálne i v spojení s betablokátoarmi, vyvolávali viac nových prípadov diabetu mellitu než ostatné porovnávané skupiny liečiv [17, 18]. V súčasnosti prevláda názor, že ochranný vplyv všetkých tried antihypertenzív na kardiovaskulárnu mortalitu je rovnaký pri porovnateľných stupňoch poklesu krvného tlaku. Absolútny benefit je najvyšší u starších pacientov pri ovplyvnení systolického krvného tlaku [19].

LIEČBA KOMPLIKÁCIÍ, KTORÉ SÚ V ŠPECIFICKOM VZŤAHU K HYPERTENZII

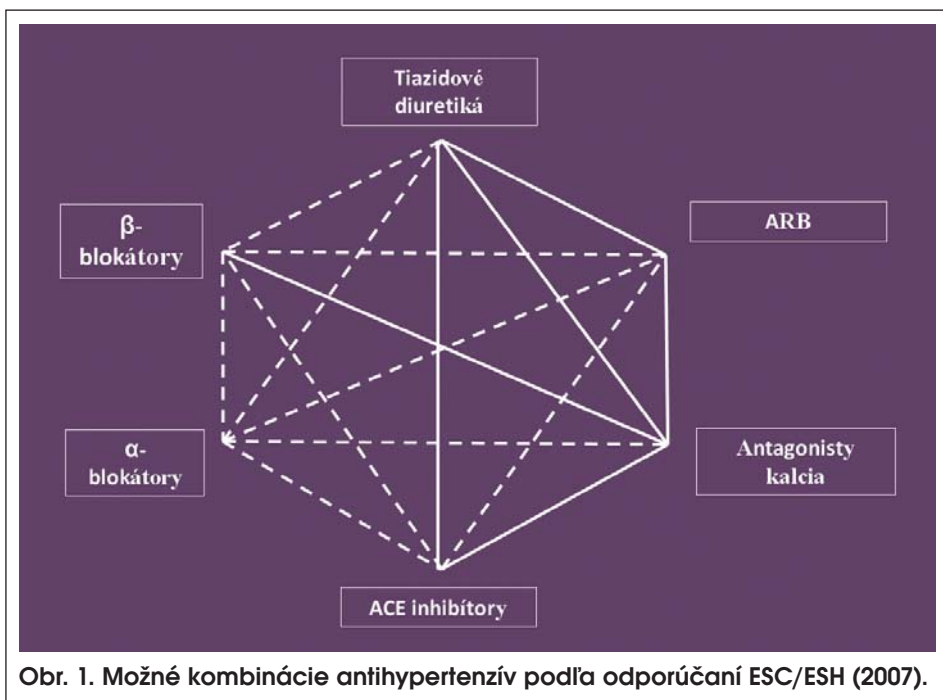
Skutočne poskytujú špecifické liečivá rôznych stupňov ochrany pred individuálnymi kardiovaskulárnymi mortalitami? Odpoveď nie je jednoznačná, pretože neprebehlo dostatočný počet takto nasmerovaných štúdií.

Z hľadiska ischemickej choroby srdca väčšina štúdií ukázala porovnateľný stupeň ochrany založenej na diuretikách, či už s betablokátoarmi, alebo i bez nich, na ACE-inhibítormi a antagonistoch kalcia [15]. Avšak betablokátoary nevyšli lepšie než placebo [16]. Aj vplyv blokátora AT-1 pre angiotenzín II (ARB) na výskyt infarktu myokardu sa neukázal efektívnym v porovnaní s betablokátoarmi, antagonistami kalcia či ACE-inhibítormi [20 – 22]. Metaanalýzy ukázali, že dihydropyridínové antagonisy kalcia významne znížili výskyt

mozgovocievnej príhody o 10 % v porovnaní s ostatnými druhmi antihypertenzív [23]. U pacientov s prítomnou hypertrofiou ľavej komory srdca losartan (ev. i s diuretikom) významnejšie ovplyvnil výskyt náhlej mozgovocievnej príhody než atenolol (ev. i s diuretikom) [24]. Na prevenciu progresie obličkového ochorenia existujú štúdie, ktoré sledovali pacientov s diabetickou nefropatiou. Väčšina štúdií u pacientov s diabetom mellitom 1. typu sledovala ACE-inhibítory a s diabetom mellitom 2. typu ARB. Vplyv oboch uvedených skupín liekov na obličkové ukazovatele sa ukázal rovnakým, ACE-inhibítory sa ukázali byť účinnými aj v prevencii úmrtí. V metaanalýzach sa však museli niektoré skupiny vylúčiť zo záverečného hodnotenia pre nerovnakých pacientov. V skutočnosti teda relatívne účinky ACE-inhibítora a ARB na prežívanie nie sú spoľahlivo známe, pretože chýbajú priame porovnávajúce štúdie. V súčasnosti tiež presne nevieme o aditívnych účinkoch maximálnych dávok ACE-inhibítora a ARB. Pri kombinovanej liečbe ACEI a ARB je väčší pokles proteínúrie, ale už menší aditívny účinok na hodnoty krvného tlaku [25]. ACE-inhibítory poskytujú orgánovú ochranu pred budúcim infarktom myokardu. Antagonisty kalcia sú hranične lepšie v porovnaní s inými antihypertenzívmi v prevencii mozgovocievnej príhody. ACEI a ARB poskytujú výhody v orgánovej ochrane – nefroprotekcii – a ochraňujú pred novovzniknutým diabetom mellitom. Je vhodnejšie vyhýbať sa kombinácii diuretikum – betablokátor tam, kde je riziko vzniku budúceho diabetu mellitu.

KOMBINOVANÁ ANTIHYPERTENZÍVNA LIEČBA

Prečo je potrebná? Ako je uvedené vyššie, cieľom antihypertenzívnej liečby je zníženie kardiovaskulárneho rizika a prostriedkom je zníženie hodnôt krvného tlaku. Antihypertenzívna liečba musí byť efektívna, dobre tolerovaná a monoterapia väčšinou tieto požiadavky nespĺňa. Spomenuli sme nedostatočnú kontrolu hypertenzie vo všetkých krajinách sveta a túto situáciu ešte komplikuje problematická kontrola pacientov v špecifických skupinách (vysokorizikovní hypertenici s proteínúriou, starší pacienti s izolovanou systolickou hypertenziou). So starnutím populácie (demografické ukazovatele i v našich podmienkach) narastá zároveň prítomná ischemická



choroba srdca. U starších pacientov je ťažšia kontrola najmä systolického krvného tlaku a vyššie riziko vzniku orgánových zmien. Preto stále viac pacientov bude vyžadovať dlhodobú, intenzívnu, kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Pre neuspokojivý stav kontroly krvného tlaku pri antihypertenzívnej liečbe vyvstáva teda otázka, kedy použiť kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Obvykle to budú stavy ako diabetes mellitus, dyslipoproteinémia a obezita. Ale aj tam, kde sú prítomné orgánové zmeny, ako hypertrofia ľavej komory srdca alebo proteinúria (resp. mikroalbuminúria). Treba povedať, že počet rizikových faktorov je úmerný globálnemu riziku budúcich kardiovaskulárnych či renálnych príhod.

Kombinovaná antihypertenzívna liečba je nevyhnutná na dosiahnutie požadovaných cieľových hodnôt krvného tlaku u pacientov s vyšším rizikovým profilom a s orgánovým poškodením (diabetes mellitus, dyslipoproteinémia, renálne poškodenie, obezita). Títo pacienti vyžadujú aj nižšie cieľové hodnoty krvného tlaku. V odporúčaní JNC-7 (2003) sa odporúča začať u pacienta hneď s kombinovanou liečbou, ak sú hodnoty krvného tlaku nad 20/10 mmHg nad cieľovými hodnotami (jeden z liekov je diuretikum). V odporúčaní ESC/ESH [24] je užitočná pre pacientov v II. a III. štádiu ochorenia.

Ako aplikovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu?

V súčasnosti racionálne kombinácie antihypertenzív uvádzajú najnovšie odporúčania z tohto roku. Sú uvedené na obrázku č. 1. Pri voľných kombináciách antihypertenzív je možná lepšia flexibilita a cena je stabilná. Pri fixných kombináciách je možné viacero kombinácií rôznych dávok a výhodou je lepšia kompliance zo strany pacienta.

Zo všeobecných princípov je výhodou kombinovať látky s dlhým polčasom účinku a pri kombináciách väčšinou postačujú nižšie dávky jednotlivých antihypertenzív.

Pri ktorých stavoch je prospešná kombinovaná antihypertenzívna liečba?

- A) Mozgovocievne ochorenia. Úprava hypertenzie vedie jednoznačne k lepšej prognóze liečených pacientov. Včasne začatá antihypertenzívna liečba je prevenciou vzniku kognitívnej dysfunkcie. V kombinovanej liečbe sú vhodné ACE-inhibítory + diuretikum a antagonistu kalcia.
- B) Starší pacienti. Profitujú z akéhokoľvek zníženia krvného tlaku. Pokles má byť pomalý a pozvoľný. Vhodné sú liečivá s dlhým polčasom účinku tak, aby chránili daného pacienta aj v rizikových skorých raňajších hodinách. Na úpravu systolickej hypertenzie je kombinovaná

Môžeme známymi rizikovými faktormi vysvetliť inverzný vzťah telesná aktivita a kardiovaskulárne riziko?

Ján Murín, Bratislava

Dlhú dobu dobre vieme, že pravidelná fyzická aktivita znižuje (až o 50 %) kardiovaskulárnu mortalitu a výskyt nefatálnych príhod ICHS, ďalej o 20 – 30 % znižuje výskyt náhlej cievnej mozgovej príhody a o 20 – 30 % znižuje celkovú mortalitu. Nie je celkom jasný patomechanizmus tohto priaznivého pôsobenia, t. j. ide o prostredníctvom „úpravy/zlepšenia“ stavu rizikových faktorov, alebo inak? Do tejto analýzy zahrnuli Framinghamské údaje (27 169 žien, zdravých, kde boli k dispozícii tieto údaje: vek, fajčenie, BMI, krvný tlak, diéta, sérové lipidy, glykémia, homocysteín, ApoB-100, Lp(a), CRP, fibrinogén, ICAM-1 adhezívna molekula). Telesná aktivita sa hodnotila dotazníkom (analýza MET – metabolických jednotiek) a súbor sa podľa telesnej aktivity rozdelil do 4 podskupín: vysoká telesná aktivita, stredná, mierna a žiadna. Vzájomne porovnali telesnú aktivitu (jej dôsledky) medzi prvou a poslednou skupinou žien.

Výsledky: 1) Vyššia telesná aktivita znižuje parametre rizikových faktorov, pričom úprava/zníženie je v úrovni poklesu o 30 – 40 %, 2) tento efekt sa zachoval, ak sa v multivariánte analýze zohľadnili: tlak, hypertenzia, HbA_{1c} a diabetes, sérové lipidy i BMI. (3) Aj zohľadnenie „nových rizikových faktorov“ (Lp(a), ApoB-100, fibrinogén, ICAM-1, homocysteín) účinnosť telesnej aktivity nezmenilo.

Záver: Telesná aktivita znižuje kardiovaskulárne riziko priaznivým ovplyvnením „väčšiny rizikových faktorov“, a to zápalových (pokles o 32 %), krvného tlaku/hypertenzie (o 19 %), sérových lipidov (o 16 %), nových sérových lipidových markerov (o 10 %), HbA_{1c} a diabetu (o 7 %), spolu to je pokles o 52 %. Preto telesnú aktivitu treba významne podporovať.

antihypertenzívna liečba zvyčajne nutná.

C) Diabetes mellitus. Cieľová hodnota krvného tlaku u týchto pacientov je nižšia, má byť pod 130/80 mmHg a je veľmi ťažké dosiahnuť ju. Bez použitia kombinácie antihypertenzív ani nie je možné dosiahnuť ju. Pri výbere liečiv je potrebné zohľadňovať vplyv na inzulínovú rezistenciu. Vhodné sú ACEI, ARB, antagonisty kalcia a centrálné účinkujúce látky. Látky ako moxonidín či rilmenidín majú priaznivé metabolické účinky a zvyšujú inzulínovú citlivosť. Moxonidín preukázal svoje výhodné vlastnosti v kombinovanej liečbe vo viacerých klinických štúdiách (napr. TOPIC a MARRIAGE). Renoprotektívny účinok je dokázaný u pacientov s diabetom mellitom pri použití ACEI a ARB, ktoré sú liečivami prvej voľby. U diabetikov 1. typu je viac dôkazov s ACE-inhibítormi a u diabetikov 2. typu s ARB, prípadne ACEI.

D) Renálna dysfunkcia. Blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému zabraňuje progresii glomerulosklerózy. Liečba ACEI a ARB (a ich kombinácia) vedie k významnej redukcii proteinúrie (mikroalbuminúrie). Často je potrebná v kombinácii liečba s diuretikom a antagonistom kalcia. V komplexnej farmakoterapii je potrebná aj liečba statínom a antitrombotická liečba.

ZÁVER

Záverom možno zhrnúť, že kombinovaná antihypertenzívna liečba zvyšuje účinnosť

terapie, znižuje výskyt vedľajších nežiaducich účinkov, redukuje kardiovaskulárne riziko, umožňuje zasiahnuť do viacerých systémov v patogenéze hypertenzie (periférna cievná rezistencia, cirkulujúci objem) a je jednoznačne preferovaná podľa najnovších odporúčaní.

Literatúra

- Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006; 367: 168-176.
- Appel LJ, Champagne CM et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083-2093.
- Aucott I, Poobalan A, Smith WC et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcome: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45: 1035-1041.
- Dansinger MI, Gleason JA, Griffith JL et al. Comparison of Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.
- Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimobant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimobant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
- Whelton SP, Chin A, Xin X et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761-770.
- He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 66-70.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
- ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
- Opie L. *Heart physiology*. Philadelphia: Lippincott WilliamsWilkins 2004.
- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
- Cariberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
- Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 813-827.
- Opie LH, Schall R. Old hypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
- Wang JG, Staessen JA, Franklin SS et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907-913.
- Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-1249.
- Tsuyuki RJ, McDonald MA, Strauss MH et al. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Increase Risk of Myocardial Infarction. *Circulation* 2006; 114: 855-860.
- Verma S, Mamdani MM, Al-Omran M et al. Angiotensin receptor blockers vs angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndromes in elderly patients: a population-based cohort study (UMPIRE study results). *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 286-294.
- Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103 793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17: 817-822.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1003.
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
MUDr. Martin Čaprná, Ph.D.

II. interná klinika LFUK, FNŠP v Bratislave